

100107400 4 / U U 0 9 5 7
BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

26.06.2004

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D - 5 AUG 2004
WIPO PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 103 30 025.2
Anmeldetag: 03. Juli 2003
Anmelder/Inhaber: Nutrinova Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, 65929 Frankfurt/DE
Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung eines Süßstoffsalzes basierend auf Aspartam und Acesulfam
IPC: A 23 L 1/22

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 21. Mai 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag



Ebert

Verfahren zur Herstellung eines Süßstoffsalzes basierend auf Aspartam und Acesulfam

Die vorliegende Erfindung betrifft einen nicht kalorischen Süßstoff, bestehend aus 5 Acesulfam und Aspartam oder einem Derivat von Aspartam wie z. B. Neotame oder Alitame, dessen Herstellung und Verwendung, insbesondere in Lebensmitteln, Getränken, Pharmazeutika und Kosmetika.

Dieser Süßstoff wird unter Zugabe von Aspartam oder dessen Derivaten beim Herstellungsprozess von Acesulfam hergestellt. Dies kann direkt im verwendeten Prozesslösungsmittel ohne besondere Temperatureinstellungen und ohne Zusatz von Säuren oder Einsatz weiterer Lösungsmittel bei der *in situ*-Herstellung der Acesulfamsäure erfolgen.

15 Die Verwendung von Acesulfamsäure bei der Herstellung eines Süßstoffsalzes, das Aspartam oder Aspartamerivate enthält, wird in Patent ES-A-8604766 beschrieben. Hierbei wird zuerst feste Acesulfamsäure in Methanol gelöst, wobei über Herkunft bzw. Herstellung der eingesetzten isolierten Acesulfamsäure keine Auskunft gegeben wird. In einem weiteren Schritt ist die Verwendung zumindest eines weiteren Lösungsmittels beschrieben.

In der US-A-5,827,562 wird ausgeführt, warum bei dem Prozess gemäß Patent ES-A-25 8604766 ein qualitativ wenig zufrieden stellendes Salz gewonnen wird. Es zeichnet sich insbesondere durch eine sehr hohe relative Feuchtigkeit und eine geringe thermische Stabilität aus. Weiterhin ist der Umgang mit der thermisch instabilen Süßstoffsäure Acesulfamsäure in isolierter Form technisch aufwändig.

Die US-A-5,827,562 führt daher ein alternatives Verfahren aus, das sich dadurch auszeichnet, dass statt der instabilen Süßstoffsäure Acesulfamsäure deren Salze, 30 z. B. das Kaliumsalz (Acesulfam-K), zusammen mit Aspartam und einer starken Säure

in einer wässrigen Lösung vorgelegt und umgesetzt werden. Als Produkt ist ein kristallines Salz für die weitere Verwendung als hochintensiver Süßstoff erhältlich.

5 Nachteilig an diesem Verfahren ist, dass die Zugabe der starken Säure verfahrenstechnische Komplexitäten in die Herstellung bringt und das aufwändige Verfahren zu hohen Herstellkosten führt. Weiterhin muss das während der Umsetzung der Reaktionskomponenten gebildete Kaliumsalz der eingesetzten Säure entfernt und entsorgt werden, mit den bekannten negativen ökologischen und ökonomischen Konsequenzen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, ein Verfahren zu entwickeln, für das die Instabilität der Süßstoffsäure Acesulfamsäure in isolierter Form bedeutungslos ist und das außer den beiden Komponenten Acesulfamsäure und Aspartam bzw. Aspartamerivat sowie einem Lösungsmittel keine weiteren Reaktionskomponenten benötigt. Ziel war also u. a. der Verzicht auf eine starke Säure und auf weitere Lösungsmittel. Der Umweg über Acesulfam-K, das bekanntermaßen aus Acesulfamsäure erhalten wird, und der damit verbundene Zwangsanfall eines Kaliumsalzes sollte ebenfalls vermieden werden.

20 Gelöst wird diese Aufgabe durch die Umsetzung von Aspartam mit einer Acesulfamsäurelösung wie sie direkt bei der Herstellung von Acesulfam-K, beispielsweise nach dem so genannten SO₃-Verfahren in der EP-A-0 155 634, anfällt. In derartigen Lösungen liegt Acesulfamsäure gelöst als Intermediat in den genannten Lösungsmitteln, vorzugsweise Methylenchlorid, vor.

25 Durch die besonderen Rahmenbedingungen des in EP-A-0 155 634 beschriebenen Verfahrens stehen nur inerte anorganische oder organische Lösungsmittel zur Verfügung, die einzeln oder in Mischung eingesetzt werden können:

30 Als anorganische Lösungsmittel steht flüssiges SO₂ zur Verfügung. Als organische Lösungsmittel stehen zur Verfügung:

- halogenierte aliphatische Kohlenwasserstoffe, vorzugsweise mit bis zu 4 C-Atomen wie z. B. Methylenchlorid, Chloroform, 1,2-Dichlorethan, Trichlor-ethylen, Tetrachlorethylen, Trichlor-fluor-ethylen etc.;
- Kohlensäureester mit niedrigen, d. h. C1-C4, aliphatischen Alkoholen, vorzugsweise mit Methanol, Ethanol, Ethylenglykol oder 1,3-Propylenglykol;
- Nitroalkane, vorzugsweise mit bis zu 4 C-Atomen, insbesondere Nitromethan;
- alkylsubstituierte Pyridine, vorzugsweise Collidin;
- aliphatische Sulfone, vorzugsweise Sulfolan.

5

Die im Lösungsmittel gebildete Acesulfamsäure reagiert bei Zugabe von Aspartam oder einem Aspartamderivat überraschenderweise direkt zu einem stabilen Niederschlag, der aus dem Salz der beiden Komponenten Aspartam bzw. Aspartamderivat und Acesulfamsäure besteht. In dem gebildeten Süßstoffsalz liegt das Acesulfam-Anion und das Aspartam-Kation bzw. das Kation des Aspartamderivats in einem stöchiometrischen Verhältnis von 1:1 vor; es wird als APMH⁺Ace⁻ bezeichnet.

15

Aspartam oder dessen Derivate können in reiner Form z. B. als Feststoff oder in einem geeigneten Lösungsmittel als Lösung oder als Suspension zu der Acesulfamsäurelösung zugegeben werden. Die Zugabe kann auch in umgekehrter Reihenfolge erfolgen.

20

Unter Aspartamderivaten werden dabei Stoffe verstanden, wie sie beispielsweise in der DE 36 12 344 A1 oder der US 4,826,824 beschrieben sind, wie beispielsweise Neotame und Alitame oder die auf Aspartam, Neotame und Alitame basierten strukturellen Modifikationen.

25

Die Konzentration an Acesulfamsäure in der Reaktionslösung liegt zwischen 0,3 Gew.-% und 50 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 1 Gew.-% bis 10 Gew.-% und besonders bevorzugt zwischen 1,5 Gew.-% und 5 Gew.-%. Das Maximum bildet die Sättigungsgrenze von Acesulfamsäure im jeweiligen Lösungsmittel, unter Beachtung der Temperaturabhängigkeit.

Geht man zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens von dem SO₃-Verfahren gemäß EP-A-0 155 634 aus, so kann die während der Acesulfam-K-Produktion intermediär anfallende Acesulfamsäurelösung vor der Umsetzung mit Aspartam bzw. dessen Derivaten weiter verdünnt oder aufkonzentriert werden. Dies wird nur durch die

- 5 Wirtschaftlichkeit bzw. Löslichkeit von Acesulfamsäure im betreffenden Lösungsmittel sowie die Handhabbarkeit der bei der Reaktion erhaltenen Suspension beschränkt. Als zweckmäßig haben sich Konzentrationen von 1 bis 5 Gew.-, bevorzugt 2 bis 3 Gew.-% Acesulfamsäure erwiesen; es können aber durchaus auch Acesulfamsäure-Suspensionen eingesetzt werden.

Die Konzentrationsverhältnisse der Komponenten zueinander sind nicht fest definiert. Will man das Süßstoffsalz APMH⁺Ace⁻ ohne Restbestandteile der Ausgangsprodukte bei dieser Reaktion gewinnen, müssen die Komponenten in einem stöchiometrischen Verhältnis von 1:1 vorliegen. Wird eine Beimischung der Ausgangskomponenten 15 gewünscht, so können die stöchiometrischen Verhältnisse entsprechend zwischen 0,005:99,995 und 99,995:0,005 variieren. Der jeweils stöchiometrisch kleinere Anteil reagiert dabei vollständig zum Süßstoffsalz APMH⁺Ace⁻, während die Komponente mit dem überschüssigen Bestandteil als Niederschlag oder ganz oder teilweise gelöst vorliegt.

20

Die chemische Umsetzung erfolgt in Abhängigkeit von Schmelz- und Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels in einem Temperaturbereich von -95 °C bis 126 °C, bevorzugt jedoch bei 0 bis 45 °C und insbesondere bevorzugt bei Raumtemperatur.

25

Die Reaktion wird aus Wirtschaftlichkeitsgründen vorzugsweise bei Atmosphärendruck durchgeführt, ist aber nicht auf diesen beschränkt. Durch Druckänderungen während der Reaktion kann die Kristallisation des Produktes in der dem Fachmann geläufigen Art und Weise beeinflusst werden.

30

Die Reaktion kann in einem nicht gerührten oder gerührten bzw. auf sonstige Weise durchmischten Reaktionsgefäß durchgeführt werden. Ebenfalls geeignet sind Kristalli-

sationsapparate wie sie üblicherweise für die Kristallisation aus Lösungen verwendet werden.

5 Das ausgefallene Reaktionsprodukt wird nach gängigen Methoden mechanisch von der Reaktionslösung abgetrennt und kann noch durch Waschen oder Umkristallisation weiter gereinigt werden.

Erfnungsgemäß wird das Süßstoffsalz APMH⁺Ace⁻ in Lebensmitteln, Getränken und Pharmazeutika, zweckmäßerweise in Mengen von 20 bis 3000 ppm, bevorzugt in Mengen von 100 bis 2500 ppm, insbesondere in Mengen von 150 bis 500 ppm (jeweils bezogen auf die Masse des eingesetzten Lebensmittels, Getränks oder Pharmazeutikums) eingesetzt. Für Kosmetika können auch höhere Konzentrationen bis zu 4500 ppm eingesetzt werden.

15 Im Folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen näher erläutert.

Beispiele

Beispiel 1: 3%ige Acesulfamsäurelösung in CH₂Cl₂

20 543 ml einer 3%igen Acesulfamsäurelösung in CH₂Cl₂ werden in einem 1 l-Becherglas mit Flügelrührer bei Raumtemperatur vorgelegt. Eine stöchiometrisch äquivalente Menge an Aspartam (APM) mit 29,4 g wird zugegeben. Innerhalb weniger Minuten fällt ein weißer Niederschlag aus. Dieser wird abfiltriert und mit wenigen ml eiskaltem Methylenchlorid gewaschen und im Vakuum bei 40 °C getrocknet. Es werden 43,7g
25 (96% der theoretischen Ausbeute [d. Th.]) eines weißen Salzes erhalten.

Das vorliegende Salz wurde auf den Gehalt der Komponenten Aspartam (APM) und Acesulfamsäure (AceH) mittels HPLC-Methode untersucht. Der stöchiometrische Wert der Komponenten liegt theoretisch bei 1 oder einem Molmassenverhältnis von 1,82
30 APMH⁺/Ace⁻. Der gemessene Mittelwert liegt bei 1,95.

Unter Berücksichtigung der HPLC-Messungenauigkeit von 5% deckt der Messwert ein Fehlerintervall von 1,76 bis 2,16 ab. Danach liegt der theoretisch vorgegebene Wert von 1,82 innerhalb des Messbereichs.

5 **Beispiele 2-5:** Variation des Lösungsmittels

Beispiel 2: 3%ige Acesulfamsäurelösung in Chloroform

Die Durchführung erfolgte analog zu Beispiel 1, Methylenechlorid wurde durch Chloroform ersetzt. Ausbeute: 87% d. Th. Die Zusammensetzung des Salzes entspricht Beispiel 1.

Beispiel 3: 3%ige Acesulfamsäurelösung in Nitromethan

Die Durchführung erfolgte analog zu Beispiel 1, Methylenechlorid wurde durch Nitromethan ersetzt. Ausbeute: 87% d. Th.. Die Zusammensetzung des Salzes entspricht

15 Beispiel 1.

Beispiel 4: 3%ige Acesulfamsäurelösung in Diethylcarbonat

Die Durchführung erfolgte analog zu Beispiel 1, Methylenechlorid wurde durch Diethylcarbonat ersetzt. Ausbeute: 90% d. Th. Die Zusammensetzung des Salzes entspricht Beispiel 1.

20

Beispiel 5: 3%ige Acesulfamsäurelösung in Tetrachlorkohlenstoff

Die Durchführung erfolgte analog zu Beispiel 1, Methylenechlorid wurde durch Tetrachlorkohlenstoff ersetzt. Ausbeute: 87% d. Th. Die Zusammensetzung des Salzes entspricht Beispiel 1.

25

Beispiele 6 und 7: Variation der Reaktionstemperatur

Beispiel 6:

30 Durchführung analog Beispiel 1, aber Reaktionstemperatur 0 °C. Ausbeute: 90% d. Th. Die Zusammensetzung des Salzes entspricht Beispiel 1.

Beispiel 7:

Durchführung analog Beispiel 1, aber Reaktionstemperatur 40 °C. Ausbeute: 92% d. Th. Die Zusammensetzung des Salzes entspricht Beispiel 1.

- 5 **Beispiele 8-10:** Verschiedene Konzentrationen der Acesulfamsäurelösung

Beispiel 8:

Durchführung analog Beispiel 1, aber 0,3%ige Acesulfamsäurelösung. Ausbeute: 94% d. Th. Die Zusammensetzung des Salzes entspricht Beispiel 1.

Beispiel 9:

Durchführung analog Beispiel 1, aber 1%ige Acesulfamsäurelösung. Ausbeute: 95% d. Th. Die Zusammensetzung des Salzes entspricht Beispiel 1.

- 15 **Beispiel 10:**

Durchführung analog Beispiel 1, aber 9%ige Acesulfamsäuresuspension. Ausbeute: 93% d. Th.. Die Zusammensetzung des Salzes entspricht Beispiel 1.

* * * * *

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung eines Süßstoffsalzes der Formel $\text{APMH}^+/\text{Ace}^-$, dadurch gekennzeichnet, dass man Aspartam oder ein Aspartamderivat mit Acesulfamsäure in einem Lösungsmittel, ausgewählt aus einem oder mehreren der folgenden Lösungsmittel:
 - flüssiges SO_2 ,
 - halogenierte aliphatische Kohlenwasserstoffe,
 - Kohlensäureester mit niedrigen, aliphatischen Alkoholen,
 - Nitroalkane,
 - alkylsubstituierte Pyridine,
 - aliphatische Sulfone,umsetzt.
- 15 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Aspartamderivat eine Verbindung ist, die ausgewählt ist aus: Neotame, Alitame sowie den auf Aspartam, Neotame und Alitame basierenden Strukturvarianten.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Konzentration an Acesulfamsäure in der Reaktionslösung zwischen 0,3 Gew.-% und 50 Gew.-% liegt.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das stöchiometrische Verhältnis von Aspartam oder dem Aspartamderivat zur Acesulfamsäure 1:1 beträgt.
- 25 5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das stöchiometrische Verhältnis von Aspartam oder dem Aspartamderivat zur Acesulfamsäure zwischen 0,005:99,995 und 99,995:0,005 liegt.

Nutrinova Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH

03/052 NUT

- 9 -

- 5 6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion in einem Temperaturbereich von -95 °C bis 126 °C durchgeführt wird.
7. Verwendung des Süßstoffsalzes APMH⁺Ace⁻ in Lebensmitteln, Getränken, Pharmazeutika und Kosmetika.

10

* * * * *

Zusammenfassung

Verfahren zur Herstellung eines Süßstoffsalzes basierend auf Aspartam und Acesulfam

5

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines Süßstoffsalzes der Formel $\text{APMH}^+/\text{Ace}^-$, wobei man Aspartam oder ein Aspartamderivat mit Acesulfamsäure in einem Lösungsmittel, ausgewählt aus einem oder mehreren der folgenden Lösungsmittel:

- flüssiges SO_2 ,
- halogenierte aliphatische Kohlenwasserstoffe,
- Kohlensäureester mit niedrigen, aliphatischen Alkoholen,
- Nitroalkane,
- alkylsubstituierte Pyridine,
- aliphatische Sulfone,

15 umsetzt. Weiterhin betrifft die Erfindung die Verwendung dieser Süßstoffsalze in Lebensmitteln, Getränken, Pharmazeutika und Kosmetika.

* * * * *